

Dépistage néonatal de la mucoviscidose – évaluation après une année

Corina S. Rueegg¹, Claudia E. Kuehni², Sabina Gallati³, Matthias Baumgartner⁴, Toni Torresani⁵, Jürg Barben⁶, pour la task force dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse*

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Résumé

Depuis janvier 2011 le dépistage néonatal (NGS) en Suisse comprend aussi la mucoviscidose (CF). Par cette étude nous souhaitons évaluer la première année (2011) de mise en œuvre du NGS-CF.

Le NGS-CF comporte deux étapes (trypsino-gène immunoréactif (IRT)/dépistage ADN) à partir de sang du talon («test de Guthrie») le 4^{ème} jour de vie chez tous les nouveau-nés. Tous les enfants avec un test de dépistage positifs sont adressés à un centre CF pour des analyses complémentaires (test à la sueur et génétique). Après la consultation au centre CF les parents ont reçu un questionnaire. L'évaluation des résultats de dépistage et des questionnaires a été centralisée. Sur 83'198 nouveau-nés dépistés, 84 ont eu un test positifs et ont été adressés à un centre CF (0.1%). Chez 27 enfants a été diagnostiquée une CF classique (valeur prédictive positive = 32.1%) et chez 3 une CF douteuse ou atypique dont l'évolution est incertaine. A ajouter un enfant avec une CF

et iléus méconial dont l'IRT était normale. De ces 31 diagnostics positifs résulte une incidence de 1 : 2683. Le temps depuis la naissance jusqu'au diagnostic a été de 34 jours (13–135). 91% des parents questionnés étaient satisfaits que leur enfant ait bénéficié du test de dépistage. Tous les enfants avec un diagnostic de CF ont été pris en charge par un centre CF.

En résumé on peut affirmer que le programme proposé pour le NGS-CF fait ses preuves et a été introduit sans problèmes majeurs. Il a été bien accepté, par les cliniciens autant que par les parents.

Introduction

Le projet pilote pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose (CF) en Suisse («Neugeborenencreening für Cystische Fibrose in der Schweiz», CF-NGS) a été approuvé par l'Office Fédéral de la Santé Publique OFSP le 1^{er} novembre 2010 pour 2 ans et a débuté le 1^{er} Janvier 2011¹⁾. Le projet pilote de deux ans veut répondre à différentes questions concernant la praticabilité, l'efficacité et l'acceptation du programme CF-NGS²⁾, après qu'une étude rétrospective ait démontré que le programme prévu en deux étapes

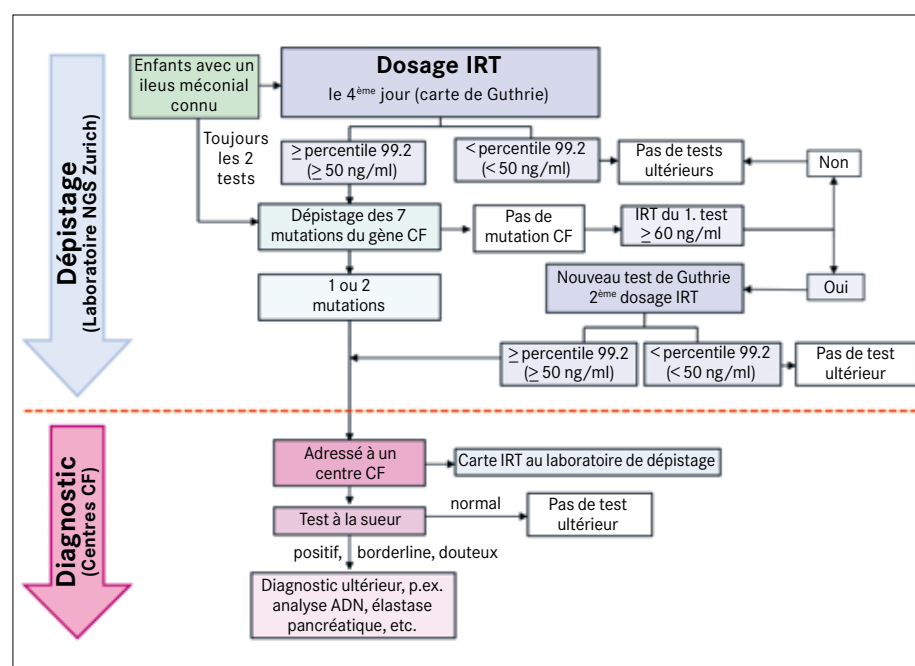


Figure 1: Algorithme du CF-NGS depuis le 1^{er} janvier 2012



Carte de test de Guthrie

- 1 Directeur du projet «Evaluation du dépistage CF», Institut de médecine sociale et préventive, Université de Berne
 - 2 Directrice du département santé internationale et environnement, Institut de médecine sociale et préventive, Université de Berne
 - 3 Directrice du département de génétique, Clinique pédiatrique Universitaire, Berne
 - 4 Directeur du département d'endocrinologie et directeur médical «Dépistage néonatal Suisse», Clinique pédiatrique universitaire, Zurich
 - 5 Directeur du laboratoire de dépistage néonatal, Clinique pédiatrique universitaire, Zurich
 - 6 Directeur task force dépistage néonatal pour la mucoviscidose, président du Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), médecin chef pneumologie/allergologie, Ostschweizer Kinderspital, St Gall
- Dr Jürg Barben PD (St Gall, président), Dr Toni Torresani (Zurich), Prof. Mathias Baumgartner (Zurich), Dr Carmen Casaulta (Berne), Dr Ralph Fingerhut PD (Zurich), Prof. Sabina Gallati (Berne), Dr Gaudenz Hafen (Lausanne), Prof. Claudia Kuehni (Berne), Dr Alex Möller PD (Zurich), Dr Anne Mornand (Genève), Prof. Nicolas Regamey (Berne), Prof. Martin Schöni (Berne)

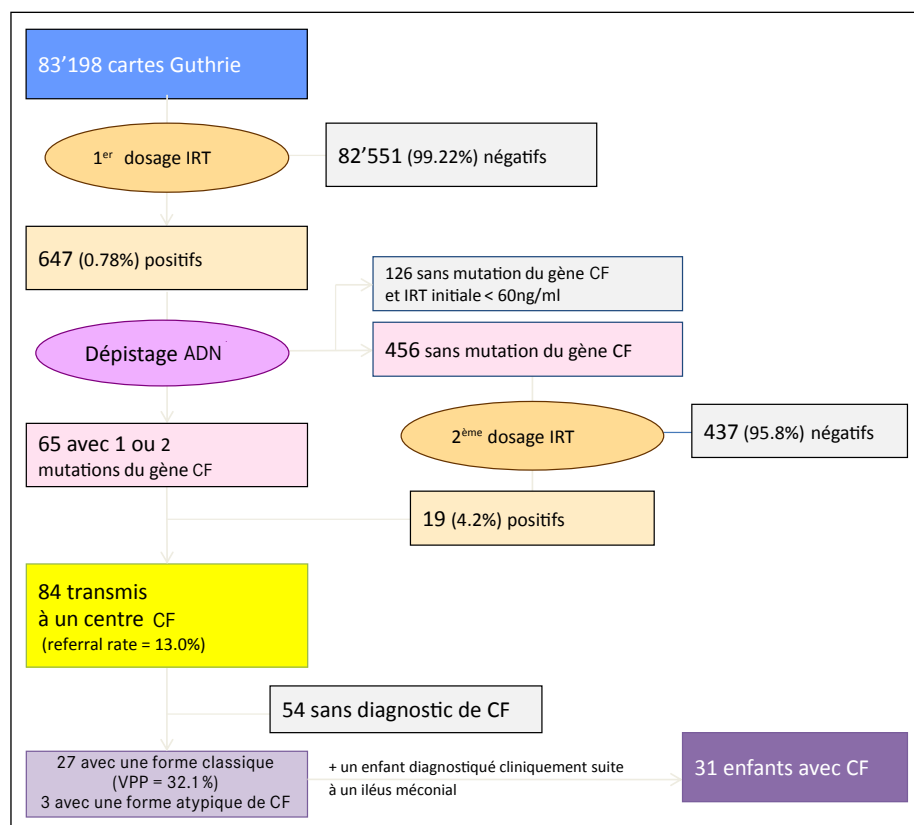


Figure 2: Résultats du dépistage néonatal de la mucoviscidose (CF) en 2011

aurait décelé 98% des enfants diagnostiqués cliniquement pendant les années 2006–2009³⁾. L'objectif de la phase pilote de deux ans est d'évaluer en particulier si le mode de dépistage décèle plus que 95% des enfants avec une mucoviscidose, si le dépistage actuel pour d'autres maladies n'est pas compromis et si la population n'en sera pas insécurisée. Il s'agit aussi de situer de façon optimale le «cut-off» pour la trypsine immuno-réactive (IRT), afin de limiter autant que possible la «recall rate» (mesures additionnelles comme une 2^{ème} prise de sang au talon ou test à la sueur), sans pourtant manquer des enfants malades. Pour l'évaluation, une base de données spécifique a été créée à l'Institut de médecine sociale et préventive (ISPM) de Berne, dans le but d'évaluer aussi la transmission des informations entre les centres concernés (NGS Labor Zürich, Centres CF, laboratoire de génétique Berne, banque de données centrale ISPM Berne) et d'optimiser le déroulement du dépistage. Nous résumons ici les résultats après la première année de phase pilote⁴⁾.

Adaptation du cut-off

Dans le concept de départ le percentile 99 a été choisi comme cut-off pour les valeurs

de l'IRT, ce qui correspond, selon la littérature, à 60 ng/ml¹⁾. Pendant la phase de test par le laboratoire en décembre 2010, cette valeur d'IRT s'est avérée trop élevée: la valeur correspondant au percentile 99 en Suisse n'était que 45 ng/ml. Nous avons donc débuté dès le 1. janvier 2011 avec la valeur plus basse de 45 ng/ml. Une évaluation intermédiaire après 4 mois a montré qu'aucun des enfants chez qui plus tard a été diagnostiquée une mucoviscidose, n'avait une IRT < 50 ng/ml; le cut-off pour l'IRT a donc été élevé à 50 ng/ml. En outre pour les enfants avec une IRT entre 50 et 60 ng/ml et sans mutation du gène CF au dépistage une deuxième prise de sang au talon n'a pas été demandée (fig 1). Il en a résulté une réduction de 52 % de deuxièmes prises de sang au talon dans les mois 5–12: pendant les 4 premiers mois nous avons demandé chez 226/26'535 enfants un deuxième test sanguin (0.85 %) contre 230/56'663 enfants (0.41%) dans les huit mois suivants.

Nombre de tests sanguins au talon et refus

En 2011 un dosage de l'IRT a été effectué dans le sang prélevé au talon chez 83'198 enfants (fig. 2) et les laboratoires de dépis-



Test à la sueur chez un nourrisson

tage n'ont annoncé que de rares refus, en nombre comparable aux années précédentes. En 2011 aucune des familles ayant refusé le test ne l'a fait en raison du dépistage de la mucoviscidose, mais plutôt pour des considérations de principe concernant le dépistage néonatal.

Transmission au centre CF et confirmation du diagnostic

Au total 647 enfants (0,8 %) avaient une IRT élevée (fig. 2). Le dépistage ADN a révélé une ou deux mutations du gène CF chez 65 enfants. Chez 456 enfants (0,55 %) un deuxième dosage d'IRT a été effectué dans un nouveau prélèvement de sang au talon; 19 avaient à nouveau une valeur d'IRT élevée. En 2011 au total 84 (65 + 19) enfants ont eu un résultat de dépistage positif et ont été adressés à un centre CF (referral rate 13,0 %). Chez 27 enfants le diagnostic a été confirmé (VPP 32,1 %), 3 enfants avaient une CF atypique avec des tests à la sueur «borderline». Tous les 30 enfants sont suivis par un centre CF.

Problématique de l'iléus méconial et résultats faussement négatifs du dépistage

Chez 8 enfants le diagnostic clinique d'iléus méconial (IM) a été posé et une recherche ciblée lancée avant le dosage de l'IRT au

Mutation	N	Remarque
F508del	42	14 fois homozygote
1717-1G>A	1	
R347H	1	CF atypique avec F508del
R347P	1	
2183AA>G	1	
621+1G>T	1	
711+5G>A	1	
3849+10kbC>T	1	
3659delC	1	
R117H_T7	1	CF atypique avec 4006-46del5
4006-46del5	1	CF atypique avec R117H_T7
T5	1	CF atypique avec T1086A
T1086A	1	CF atypique avec T5
Q39X	1	
2347delG	1	
2307insA	1	
G486E	1	Mutation nouvellement découverte
Q525X	1	
420del9	1	
2143delT	2	Jumeaux

Tableau 1: Mutations génétiques sur 62 chromosomes des 31 enfants avec le diagnostic de mucoviscidose.

Code couleur: ■ = 7 mutations CF les plus fréquentes en Suisse
■ = diagnostic élargi à 32 mutations ■ = analyse génétique totale
■ = CF atypique (equivocal CF)

test de Guthrie. Les investigations entreprises par la suite ont confirmé le diagnostic chez 7 de ces enfants. Six de ces 7 enfants auraient été découverts par le test de dépistage (IRT > 50 ng/ml), un par contre aurait échappé au processus de dépistage normal. En 2011, aucune mucoviscidose n'a été diagnostiquée cliniquement chez d'autres enfants nés au courant de l'année. Le taux de résultats possiblement faussement négatifs du test IRT serait, en 2011, 3.2% (1/31). Ce résultat doit être interprété avec prudence, car en dehors d'un programme de dépistage, une mucoviscidose n'est parfois diagnostiquée, selon les situations, qu'après plusieurs années. On sait que les enfants avec une CF et un IM peuvent avoir une valeur d'IRT normale. Le programme de dépistage pour 2012 a donc été encore une fois adapté: à l'avenir chez tous les enfants avec un IM connu (et annoncé au laboratoire NGS), est effectué, en parallèle au test IRT, l'analyse génétique et le résultat est ensuite signalé au centre CF concerné (fig. 1).

Incidence

L'incidence de la totalité des diagnostics de mucoviscidose a été, pendant la première année de dépistage, de 1:2683 enfants. Jusqu'ici l'incidence en Suisse avait été

estimée à 1:2500, l'incidence en France étant de 1:4150 et en Autriche de 1:3500⁵. En excluant les 3 enfants avec une mucoviscidose atypique (equivocal cystic fibrosis), l'incidence est de 1:2971 enfants.

Résultats du test à la sueur

Chez 80 des 84 enfants adressés à un centre CF un test à la sueur a été effectué (Makroduct et Nanoduct). Chez 4 enfants gravement malades on y a renoncé et on a directement procédé à l'analyse génétique dans le sang. Dans 66 des 80 cas (79%) un des deux essais de test à la sueur a donné d'emblée un résultat valide, ce qui correspond à un taux d'erreur de 17.5% (14/80).

En raison de ce taux d'erreur élevé du test à la sueur, depuis avril 2011 on procède après un premier essai plus rapidement à la confirmation par analyse génétique: lorsque le premier test à la sueur est positif, borderline ou inutilisable on cherche dans le sang directement les 32 mutations CF les plus fréquentes, sans attendre d'autres tests à la sueur, jusqu'à obtenir un résultat définitif. Cela permet de réduire le temps d'attente et d'incertitude pour les familles, mais comporte le risque d'inclure précocé-

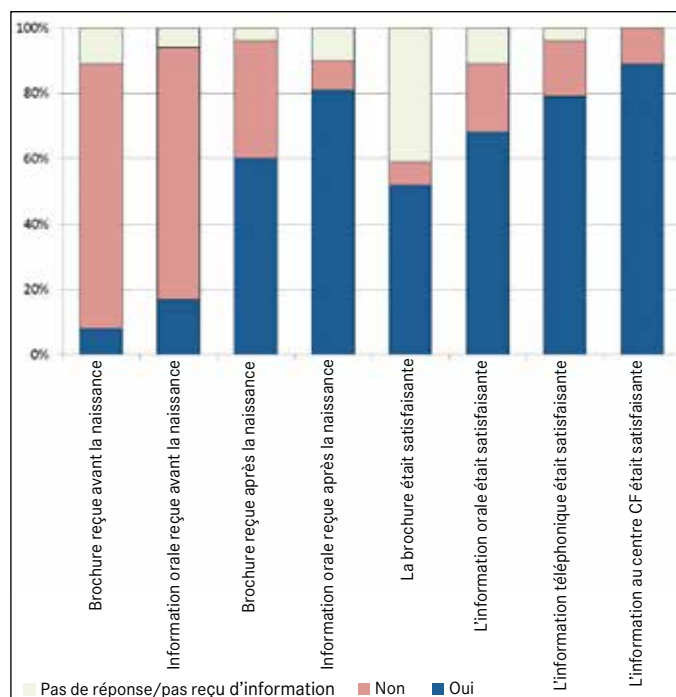


Figure 3: Informations orales et écrites concernant le CF-NGS données au cours du dépistage.

ment aussi les enfants avec une mucoviscidose atypique. L'évaluation finale après 2 ans montrera si on détecte trop de mucoviscidoses atypiques et s'il faut réadapter la procédure.

Analyse génétique

Parmi les 31 enfants avec une mucoviscidose, 3 avaient une mucoviscidose atypique (equivocal cystic fibrosis) où le diagnostic ne pouvait être posé que génétiquement, le test à la sueur étant normal ou borderline. 28 des 31 enfants testés avaient une ou deux des 7 mutations les plus fréquentes du gène CF en Suisse, recherchées dans le cadre du dépistage ADN au laboratoire NGS. Le diagnostic élargi (32 mutations du gène CF) a permis de détecter 8 mutations supplémentaires et le dépistage complet encore une fois 11 mutations (tabl. 1).

Déroulement du projet pilote

Avant l'introduction du dépistage CF-NGS, le temps moyen depuis la naissance jusqu'au diagnostic était de 198 jours (intervalle 13-1307). Cette durée a été calculée d'après les diagnostics de mucoviscidose posés au laboratoire de génétique de l'Université de

Paramètre	Succès	Evaluation après une année
Diagnostic des enfants avec CF par NGS en comparaison avec le nombre de diagnostics cliniques avant 2011	≥15 par année	30 (+ 1 enfant diagnostiqué cliniquement suite à un iléus méconial)
Les enfants avec un diagnostic de CF sont suivis dans un centre CF	> 90%	100 % (31/31)
Nombre de refus du test de Guthrie signalés	Pas d'augmentation significative par rapport aux années précédentes	Non augmenté (5 en 2011 versus 6,4 en moyenne sur plusieurs années)
Taux de reconvoque (nombre d'enfants nécessitant des investigations complémentaires)	supposé < 1 %	0.63 % ((65+456)/83'198)
Valeur prédictive positive de la mucoviscidose typique	> 20 %	32.9 % (27/84)
Nombre de résultats faux négatifs	< 5 % du total de diagnostics de CF	3.2 % (1/31)
Intervalle moyen jusqu'à la confirmation du diagnostic	Avant: 198 jours (13–1307), objectif: < 60 jours	34 jours (13–135)
Parents d'enfants avec CF satisfaits du dépistage	> 80 % des parents estiment que le dépistage actuel est bon	100 % (18/18)
Parents d'enfants avec résultat de dépistage faux positif satisfaits du dépistage	> 70 % des parents estiment le dépistage actuel bon	86 % (25/29)

Tableau 2: Objectifs et évaluation après une année

Berne entre 2000–2010 chez les enfants âgés de < 4 ans lors du diagnostic (N = 113). Elle a été réduite de manière significative, par l'introduction du CF-NGS, à 34 jours en moyenne (range (13–135, $p < 0.001$). Le résultat du dépistage était annoncé au centre CF en moyenne au 20^{ème} jour. Après 4 jours supplémentaires les parents étaient contactés et informés. En moyenne 2 jours se passaient entre le contact téléphonique et le rendez-vous des parents au centre CF. Afin de réduire autant que possible la période d'attente et l'angoisse qu'elle comporte, on attendait volontairement de téléphoner jusqu'à une date où il était possible de proposer un rendez-vous dans les 2 jours suivants. Ce qui signifie par exemple qu'on ne téléphonait pas à la fin de la semaine. Ceci explique le laps de temps relativement long entre le moment du résultat de dépistage positif jusqu'au téléphone aux parents (4 jours), par contre très court entre le contact téléphonique et le test à la sueur au centre CF (2 jours). Après le rendez-vous au centre CF les parents devaient attendre en moyenne 14 jours jusqu'à la confirmation génétique du diagnostic.

Conseil génétique

En février 2012 les 10 centres de conseil génétique certifiés en Suisse, dont les adresses avaient été indiquées aux parents concernés ont été contactés avec un questionnaire court. De ces 10 centres 7 ont répondu, dont 6 ont indiqué avoir donné en

2011 des conseils génétiques concernant la mucoviscidose. Trois des 7 centres ont conseillé des parents dont les enfants avaient été testés positifs par le CF-NGS. En moyenne une consultation a été effectuée. Pour aucun de ces centres l'introduction du CF-NGS n'a représenté un surplus de travail.

Satisfaction des parents

Au total 81 questionnaires à propos du CF-NGS ont été adressés aux parents d'enfants concernés; pour trois familles cela n'a pas été possible en raison d'une situation familiale très complexe. Le questionnaire a été retourné par 47 des 81 familles (58%). La proportion de réponses ne dépendait pas de façon significative du diagnostic de mucoviscidose (response rate 64 % vs 56 %, $p = 0.460$).

Les parents estiment n'avoir reçu, avant l'accouchement, que peu d'informations concernant le dépistage de la mucoviscidose (fig. 3). Apparemment que 60% des familles environ ont reçu la *Brochure sur le dépistage néonatal* (30/47, avant ou après l'accouchement). Selon les indications du laboratoire NGS de Zurich, à l'exception de trois, toutes les maternités en Suisse ($n > 200$) ont commandé la brochure sur le NGS.

Une *information orale concernant le dépistage néonatal* a été dispensée, avant ou après l'accouchement, à 39 des 47 familles;

68% étaient satisfaites de cette information. La satisfaction concernant les informations reçues augmentait avec chaque étape du dépistage. Presque 80 % ($n = 37$) étaient satisfaites des informations reçues par le médecin responsable du centre CF lors de la convocation téléphonique pour le contrôle. Presque 90 % ($n = 42$) étaient satisfaites des informations reçues lors du rendez-vous au centre CF (fig. 3).

Après l'appel de la part du centre CF 76% ($n = 35$) des familles se sentaient inquiètes, tristes ou angoissées, contre 24% ($n = 11$) qui se sentaient confiantes et sereines. Après le rendez-vous au centre CF seules 34% ($n = 16$) des familles étaient encore inquiètes ou angoissées, alors que 66% ($n = 31$) étaient rassurées et soulagées. Ce sentiment était différent pour les familles d'enfants avec ou les familles d'enfants sans diagnostic de mucoviscidose ($p = 0.002$). Deux tiers (11/18) des familles avec un diagnostic positif se sentaient mal, contre 17% (5/29) familles sans diagnostic de mucoviscidose. Globalement on constate que de nombreuses familles ont été rassurées après le rendez-vous au centre CF. Il est donc très important de maintenir l'intervalle entre l'appel de la part du centre et le rendez-vous le plus court possible.

En tout 9 % ($n = 43$) des familles étaient contentes qu'on ait effectué le dépistage chez leur enfant. Ce résultat ne différait pas

entre familles avec ou familles sans diagnostic de mucoviscidose ($p = 0.257$). Tous les parents (100 %, $n = 18$) d'enfants pour lesquels le diagnostic de CF a été confirmé, étaient contents qu'on ait pratiqué le dépistage, contre 86 % ($n = 25$) de parents d'enfants qui finalement n'avaient pas de CF. En résumé les réponses des parents étaient globalement très positives, indépendamment du fait que chez leur enfant ait été diagnostiquée une mucoviscidose ou non.

Premier bilan positif après une année

Le projet s'est bien déroulé et quelques petites embûches ont été résolues déjà pendant les premiers mois. Après une brève phase de lancement, toutes les procédures se sont bien organisées et tous les objectifs de la phase d'évaluation ont été atteints pendant la première année (*tabl. 2*). L'acceptation du dépistage par les parents est bonne: pratiquement tous les parents, convoqués à l'hôpital pour un test à la sueur suite à un résultat faussement positif, trouvaient malgré tout positif qu'on ait pratiqué le dépistage chez leur enfant. Le questionnaire adressé aux parents confirme les observations en France: un CF-NGS peut occasionner des résultats faussement positifs, mais l'anxiété qu'il déclenche chez les parents disparaît rapidement après un test à la sueur normal⁽⁶⁾. Tous les enfants avec une CF ont été pris en charge par une équipe spécialisée dans un des huit centres CF. Tout considéré, l'introduction du CF-NGS en Suisse est un grand succès.

Penser à la mucoviscidose lors de symptômes évocateurs

Même le meilleur des dépistages ne décèlerait jamais de façon fiable tous les enfants avec une CF. Ce qui signifie qu'en présence de symptômes cliniques évocateurs (toux ou bronchite obstructive récidivante, mauvaise croissance staturo-pondérale, stéatorrhée, douleurs abdominales chroniques, rhinosinusite chronique ou polypes nasaux, etc.) il faudra toujours penser, à l'avenir aussi, à une mucoviscidose. C'est également le cas pour les enfants avec un iléus méconial qui devront toujours bénéficier d'un test à la sueur ou d'une analyse génétique pour exclure une mucoviscidose, l'IRT pouvant être normale à la naissance chez ces enfants.

Références

- 1) Barben J, Torresani T, Schoeni M et al. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose - ab 1. Januar auch in der Schweiz. *Paediatrica* 2010; 21 (5): 38-39.
- 2) Barben J, Baumgartner M, Torresani T. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose. *ForumNews* 2011; (3): 24-27.
- 3) Barben J, Gallati S, Fingerhut R et al. Retrospective analysis of stored dried blood spots from children with cystic fibrosis and matched controls to assess the performance of a proposed newborn screening protocol in Switzerland. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 332-336.
- 4) Ruegg CS, Kuehni CE, Gallati S et al. One year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: ahead of print.
- 5) Southern KW, Munck A, Pollitt R et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 57-65.
- 6) Beucher J, Leray E, Deneuville E et al. Psychological Effects of False-Positive Results in Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Two-Year Follow-Up. *J Pediatr* 2010; 156: 771-776.

Correspondance

Dr Jürg Barben PD
Président SWGCF
Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
CH-9006 St. Gallen
Juerg.Barben@kispsig.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.